

**Heparintoleranztest und
Blutgerinnungsfaktoren bei
obliterierenden Arteriopathien**

Wolfram Gottschalk

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 22 1777

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

HEPARINTOLERANZTEST UND BLUTGERINNUNGSFAKTOREN

BEI OBLITERIERENDEN ARTERIOPATHIEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfram Gottschalk

aus München

1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. GOOSSENS

Mitberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 10. September 59

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Seitdem VIRCHOW im Sinne seiner Lehre von der "parenchymatösen Entzündung" die Arteriosklerose als "Endangitis chronica deformans" bezeichnete, hat die Erforschung dieses Krankheitsbildes eine mannigfaltige Entwicklung durchlaufen. Die verschiedenen Krankheiten, die zur Arteriosklerose führten, wurden einzeln erforscht und von der gewöhnlichen Arteriosklerose unbekannter Genese getrennt. MARCHAND schuf den Begriff der "Atherosklerose" und griff damit den Teil der Entwicklung heraus, bei dem die Atheromatose im Vordergrund steht. So wurden im Laufe der Zeit auch die rheumatischen Gefäßerkrankungen, die Mesaortitis, die durch Spasmen hervorgerufene Raynaud'sche Gangrän, die Winiwarter'sche Erkrankung oder die Arteriolo-sklerose der Niere bei Hypertonie als Leiden sui generis von der Arteriosklerose abgegrenzt. Das kennzeichnet die Entwicklung in einer Zeit, in der das morphologisch Erfassbare stark im Vordergrund stand, im Gegensatz zur gegenwärtigen Forschung, die das Gewicht zusehends mehr und mehr auf die biochemischen Zusammenhänge verlegt. Hier erscheint ein Ringschluß insofern, als man, gerade durch die jüngsten Erkenntnisse, einer modernen Betrachtungsweise der alten Virchow'schen Lehre sehr nahe gekommen ist.

Die Erforschung der Morphologie der Arteriosklerose darf als weitgehend abgeschlossen angesehen werden. Um so mehr Probleme ergeben sich aber auf der anderen Seite bei der Frage nach der prima causa der Arteriosklerose, jenem auslösenden Moment, jenen ursächlichen Ereignissen, die sich in ultravisiblen Bereichen abspielen und dann zu dem uns vertrauten Bild eines manifesten klinischen Zustandes führen. Hier wird man vergeblich nach einheitlichen Ansichten suchen. Gerade das ist aber von entscheidender Bedeutung für eine rechtzeitige, kausale Therapie, umso mehr, wenn man bedenkt, daß die Anfänge dieses heute noch kaum beeinflussbaren Geschehens, das im 5. - 6. Lebensjahrzehnt so häufig lebensbedrohliche Form annimmt, bis hinunter ins 3. Lebensjahrzehnt reichen. Man weiß das heute aus autoptischen Befunden, hat aber noch keine Möglichkeit, den Nachweis beginnender Atheromatose in vivo zu führen, bevor es zu schweren funktionellen Ausfallerscheinungen kommt, mit anderen Worten: bevor es zu spät ist. -

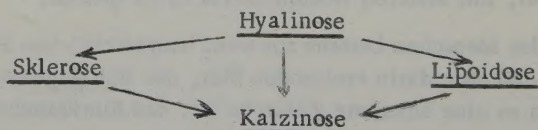
Der Blutkreislauf des Menschen besteht aus zwei hauptsächlichen Faktoren: dem Gefäßsystem und dem darin kreisenden Blut, die sich gegenseitig beeinflussen können. Da es eine bekannte Tatsache ist, daß Blutkrankheiten die Blutgefäße in Mitleidenschaft ziehen können, kann man auch andererseits er-

warten, daß eine so schwere Gefäßwandveränderung, wie sie die Arteriosklerose darstellt, ihrerseits einen Einfluß auf das Blut ausübt.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit zu untersuchen, ob es möglich ist, die Arteriosklerose an Hand einer Veränderung der Blutgerinnungsfaktoren oder mit Hilfe eines Heparintoleranztestes in vitro zu diagnostizieren. Im Folgenden soll zunächst kurz auf die heute bestehenden Ansichten in der Arteriosklerose- und Blutgerinnungsforschung, besonders auf ihre Zusammenhänge eingegangen werden.

Morphologische Pathogenese der Arteriosklerose

Die Arteriosklerose, eines der wichtigsten und folgenschwersten Krankheitsbilder des Menschen, zeichnet sich dadurch aus, daß sie nie das gesamte arterielle System befällt, sondern gewisse Gefäßgebiete bevorzugt (Bauchaorta, Becken, -Extremitäten, -Coronar, -Gehirn, -Nierenarterien), andere ganz verschont läßt. Sie tritt auch niemals in einem Bezirk generalisiert auf, sondern herdförmig, nodös, und führt damit in den frühen Stadien zu den bekannten arteriosklerotischen Plaques, später zu den schweren ulzerösen und degenerativen Veränderungen, die die ursprüngliche Gefäßwand kaum mehr erkennen lassen. - Mit dem Auftreten der arteriosklerotischen Plaques ist jedoch die erste Phase der Arteriosklerose bereits abgelaufen. Die erste morphologisch erfaßbare Veränderung besteht auch nach einheitlicher Auffassung der meisten Autoren (BÜCHNER (1), HUECK (12), ROTTER (20), THURNHERR (23)) aus einer stärkeren Flüssigkeitsaufnahme der Intima, dem akuten, initialen Ödem, d.h. einer Verquellung der Grundsubstanz mit mehr oder minder starker Schädigung des Gewebes. ROTTER (20) hält leichte Grade dieser Veränderung für reversibel, während stärkere zu irreversiblen Verquellungsnekrosen führen. Es kommt zur tropfigen Entmischung (3) und schließlich zur Histolyse sowohl der Zellen als auch der Interzellulärsubstanz. Das in der Ödemflüssigkeit in dünner Lösung angesammelte Eiweiß kondensiert sich mit den in die Grundsubstanz eingelagerten festen Bestandteilen zu homogenen, zellfreien Ablagerungen (12), dem Hyalin. Von diesem Stadium aus ergeben sich drei Möglichkeiten der Weiterentwicklung:



Das ist nicht so zu verstehen, daß eins das andere ausschließt, sondern, daß am Beginn der Entwicklung jeweils eine der Möglichkeiten im Vordergrund steht, während im fortgeschrittenen Stadium dann meistens mehrere Formen anzutreffen sind.

Auf dem Weg über die Bildung argyrophiler Reticulinfasern entstehen im Hyalin echte kollagene Fibrillen. Im Sinne einer resorptiven Entzündung kann das irreparabel geschädigte Gewebe mit Hilfe einer Fibroblastenproliferation beseitigt und durch faserreiches, noch funktionstüchtiges Bindegewebe ersetzt werden (20). Dadurch verhärtet sich das Gewebe zur Sklerose. ROTTER (20) faßt das als Narbenstadium einer reparativen Entzündung auf. Wie jede Narbe kann sich auch hier das Gewebe entweder mit Eiweiß beladen und so die Hyalinose weiterführen, oder sich durch Aufnahme von Fett oder Kalksalzen zur Lipoidose oder Atheromatose, bzw. Kalzinose entwickeln.

Die arteriosklerotischen Lipoidosen sind nicht das Frühstadium der Arterioskleroseerkrankung, sondern eine Abwandlungsform der arteriosklerotischen Hyalinose. BÜCHNER (1) versteht darunter das Sichtbarwerden schon in der Ödemflüssigkeit gelagerter Cholesterinester und auch HIRSCH (11) lehnt die Imbibitionstheorie, nach der die in der Intima auftretenden Lipide ausschließlich plasmogenen Ursprungs sein sollen, ab. Man kann jedenfalls eine Umformung in Form einer gesteigerten Fettspeicherung feststellen, die zu den bekannten Atheromen führt, beetartigen Fettpolstern, die teils ganz in die Gefäßwand eingebaut sind, teils sich in das Lumen vorwölben können. Die fortschreitende Verfettung muß so stark sein, daß das Gewebe im Fett erstickt, nekrotisch wird und zu einem Fettbrei zerfällt (12). Als Selbstschutz der Gefäße könnte man die Sklerose bezeichnen, die als Folge der Atheromatose auftritt (Atherosklerose von MARCHAND). Erfolgt jedoch der Zerfall des Atheromherdes vor der Bildung dieser fibrösen Deckplatte, so kann das Atherom in die Blutbahn einbrechen und so zum atheromatösen Geschwür führen.

Die Kalzinose, die zu so massiven Kalkablagerungen führen kann, daß das ganze Gefäß zu einem harten, brüchigen Rohr umgewandelt und sogar röntgenologisch nachweisbar wird, kann sich sowohl aus der Hyalinose, wie aus der Lipoidose entwickeln. Nach NISHIYAMA (15) ist die Verfestigung der Grundsubstanz Voraussetzung für die Ablagerung von Kalzium, wobei ein Mucopolysaccharid-Kalzium-Komplex gebildet wird. Das dürfte auch die Grundlage der schon erwähnten Kalkeinlagerung bei der Narbensklerose sein. Auch HUECK (12) und BÜNGELER (3) nehmen an, daß viele Verkalkungen entstanden sind, indem sich Kalk auf ehemals hyaline Platten auflagerte.

Auf Grund einer fortschreitenden Ernährungsstörung, auf die noch ausführlich einzugehen sein wird, kann das so gebildete verkalkte Hyalin sekundär wieder der Verfettung anheimfallen.

Es kann sich die Verkalkung jedoch auch auf dem Boden der arteriosklerotischen Lipoidose, besonders des atheromatösen Geschwürs entwickeln. Durch das Freiwerden von Fettsäuren ist hierbei eine besondere Affinität zu Kalzsalzen gegeben, sodaß es zur Ausfällung von Kalziumkarbonat und -phosphat kommt (1, 12).

Zusammenfassung: Die Entstehung des morphologischen Zustandsbildes der Arteriosklerose ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Umbau der Gefäßwand, eingeleitet durch ein akutes, initiales Ödem. Die markanten Zustandsbilder der Weiterentwicklung - Hyalinose, Lipoidose, Kalzinose, Sklerose - sind nicht scharf voneinander abzugrenzen. Sie können jeweils ineinander übergehen, am Anfang oder am Ende der Entwicklung stehen, je nachdem, welches auslösende Moment beim Beginn der Erkrankung im Vordergrund steht. -

Die ätiologische Pathogenese der Arteriosklerose

Gefäßwände gehören zu den bradytrophen Geweben, d.h. sie besitzen keine Kapillaren. Die Ernährung der inneren zwei Drittel der Gefäßwand erfolgt durch einen Säftestrom, der bei den Arterien vom Blut aus durch das Endothel in die Intima eindringt, hier diffus durch das Gewebe der kapillarfreien Strecke sickert und dann in die Venen der vasa vasorum oder die Lymphspalten der Adventitia abfließt. (Bei den Venen verläuft der Strom in umgekehrter Richtung). Die ausreichende Versorgung des Gewebes mit O_2 und Nährstoffen ist nur gewährleistet, wenn diese Durchflutung der Gefäßwand ungehindert vonstatten gehen kann. An 4 verschiedenen Stellen kann hier eine Unterbrechung stattfinden, die eine Ernährungsstörung verursacht:

1. im Blut durch gedrosselte Zufuhr (Spasmen) oder Mangel an Nährstoffen (z.B. Hypoxaemie),
2. am Endothel durch eine Permeabilitätsstörung im Sinne einer Dysorie,
3. in der Gefäßwand selbst (z.B. Diffusibilitätsminderung der Grundsubstanz, Verquellung),
4. in der Adventitia durch eine Behinderung des Abflusses.

- Ad 1) Bereits eine heftige, allgemeine Hypoxaemie kann ein schweres Verquellungssyndrom hervorrufen. Es können jedoch auch durch thermische, chemische bzw. toxische, sowie psychische Einflüsse auf nervösem Wege Gefäßspasmen erzeugt werden, die die Blutzufuhr drosseln (Ischaemie) (20).
- Ad 2) Die primär semipermeable, für gewöhnlich für Eiweiß und Lipide undurchlässige Endothelschranke kann durch toxische, vor allem infektiös-toxische Substanzen geschädigt werden. Durch Dysorie kommt es zur Insudation von Blutserum in die Gefäßwand und damit zu dem schon genannten Bild des initialen Ödems. (3, 19).
- Ad 3) Der Strom der Nährlösung durch die Gefäßwand ist abhängig von Blutdruck, Spannung der Gefäßwand und Quellungsdruck, sowie von Viskosität und Diffusibilität der Grundsubstanz. Bei chronischer Hypertonie wird nach BÜCHNER (2) die Grenzschichtdicke der Gefäßwand infolge Hyperplasie erheblich überschritten. Durch die Erhöhung des Blutdruckes und der damit zusammenhängenden Spannung der Gefäßwand wird die Durchsättigung des Gewebes erschwert. Die Folge ist Hypoxie, die zur Ödembildung führt. Dasselbe gilt für die Zunahme der Grenzschichtdicke im Laufe des Lebens (1). Wie ROTTER (20), SCHALLOCK (21), SCHETTLER und BRÜCKEL (22) betonen spielt in diesem Zusammenhang die Grundsubstanz eine übertragende Rolle. Sie neigt zur Polymerisierung und damit zur Diffusibilitätsminderung. Dem wirken die Fibrozyten durch ständigen Ab- und Umbau entgegen. Eine Minderung der Vitalität der Fibrozyten, sei sie toxisch- oder altersbedingt, führt zu einer Abnahme der Diffusibilität der Grundsubstanz und damit zur Viskositätssteigerung (20). Dadurch bedingt nimmt die Dehnbarkeit der Gefäßwand ab und so ist die Grundlage zur fortschreitenden Ernährungsstörung gegeben. SCHALLOCK (21) mißt den Mucopolysaccharidanteilen der Grundsubstanz besondere Bedeutung bei der Polymerisierung zu. Er nimmt eine Individualität der Grundsubstanzzusammensetzung an und hält es für möglich, daß primär abwegige MPS gebildet werden. Da der primäre Zustand der Grundsubstanz das Wesentliche für die Arterioskleroseentstehung ist, sei so auch die gesicherte, ererbte Disposition zu dieser Erkrankung zu verstehen.

Ad 4) Jede Veränderung entzündlicher oder degenerativer Art in den Randbezirken der Gefäßwand behindert den Abstrom der Nährlösung in die adventitialen Venen oder Lymphbahnen und verursacht eine Saftstauung im Gewebe. Auch hierbei ist die Folge Hypoxie und Verquellung.

So groß die Vielfalt der unter 1 - 4 geschilderten Faktoren auch sein mag, so ist ihnen doch eines gemeinsam: daß sie zu einer Ernährungsstörung der Gefäßwand im Sinne einer Hypoxydose führen. Nach BÜNGELER (3) ist das ein häufiger und durchaus reversibler Vorgang. Erst die fortschreitende Ernährungsstörung hat irreparable Schädigungen zur Folge, die zur Arteriosklerose und damit zu den eingangs beschriebenen Zuständen führen. Allgemeine Stoffwechselstörungen, wie Hyperlipaemie (z.B. bei zu reichlicher Fett- oder Kalorienzufuhr (23), Insuffizienz des Klärsystems (22, 6a), Diabetes mellitus (22, 1)) oder Hypercholesterinaemie (z.B. bei Hypothyreose (1, 14), chronischer Nephritis (1)), können nicht als Grund der Arteriosklerose angesehen werden (20, 23). Treffen sie jedoch mit dem Gefäßfaktor zusammen, so können sie den Fortgang der Entwicklung entscheidend beeinflussen.

Je nach dem Zusammenwirken der einzelnen Faktoren ergeben sich die verschiedenen Ausdrucksformen der Arteriosklerose. Ist eine langanhaltende Ischaemie für den hypoxydotischen Gefäßwandschaden verantwortlich zu machen, so wird die Entwicklung der Hyalinose und Sklerose stark im Vordergrund stehen, während z.B. bei dem Zusammentreffen einer Hypoxie der Gefäßwand mit einer Hyperlipaemie die Atheromatose die Weiterentwicklung kennzeichnen wird. Man muß sich jedoch im Klaren sein, daß die Übergänge oft fließend sind und sich schwer voneinander abgrenzen lassen.

Zusammenfassung: Eine Fülle verschiedener Faktoren (Hypoxaemie, Ischaemie, Zustandsänderung der Grundsubstanz) kann den Gehalt der zur Ernährung der Gefäßwand nötigen Säfte an O_2 oder Nährstoffen beeinträchtigen und so zu einem hypoxydotischen Gefäßwandschaden führen. Leichte Grade sind reversibel. Erst eine länger fortschreitende Ernährungsstörung führt zu den Veränderungen, die wir als Arteriosklerose bezeichnen, wobei eine allgemeine Stoffwechselstörung sich besonders aggravierend auswirken kann. -

Die Blutgerinnung

Eine Gerinnung des Blutes in den Gefäßen ist mit dem Leben nicht vereinbar; das Blut muß stets in flüssigem Zustande zirkulieren können. Andererseits muß bei einer Eröffnung der Gefäßbahn durch einen möglichst schnellen Verschuß dafür gesorgt werden, daß ein zu großer Blutverlust vermieden wird. Das kann einerseits durch die Kontraktion des verletzten Gefäßes, die aber nur vorübergehend ist, andererseits durch die Gerinnung des Blutes geschehen, durch die ein dauerhafter Verschuß erreicht werden kann. Wenn man sich vergegenwärtigt, daß in diesem Fall die sofort eintretende Gerinnung von lebenswichtiger Bedeutung sein kann, daß sie jedoch nicht weitergehen darf als zum Verschuß des Gefäßes notwendig ist und daß sie erst recht nicht spontan intravasal entstehen darf, dann kann man sich vorstellen, daß hierzu ein sehr kompliziertes Regler- und Steuerungssystem notwendig ist.

Wenn die klassische Gerinnungstheorie von MORAWITZ im Grundschemata auch heute noch Gültigkeit hat, so ist doch im Laufe gerade der letzten 2 Jahrzehnte eine solche Vielzahl neuentdeckter Faktoren hinzugekommen, die teils als Acceleratoren, teils als Inhibitoren in die Gerinnung eingreifen, daß die Vorgänge, die sich hierbei abspielen, wesentlich komplizierter geworden sind. Es ist daher im Rahmen dieser Arbeit eine Beschränkung unerläßlich, insofern, als nur das als Grundlage für die vorliegenden Untersuchungen Nötige besprochen werden kann.

Die klassische Gerinnungstheorie teilte die Blutgerinnung in drei Phasen ein:

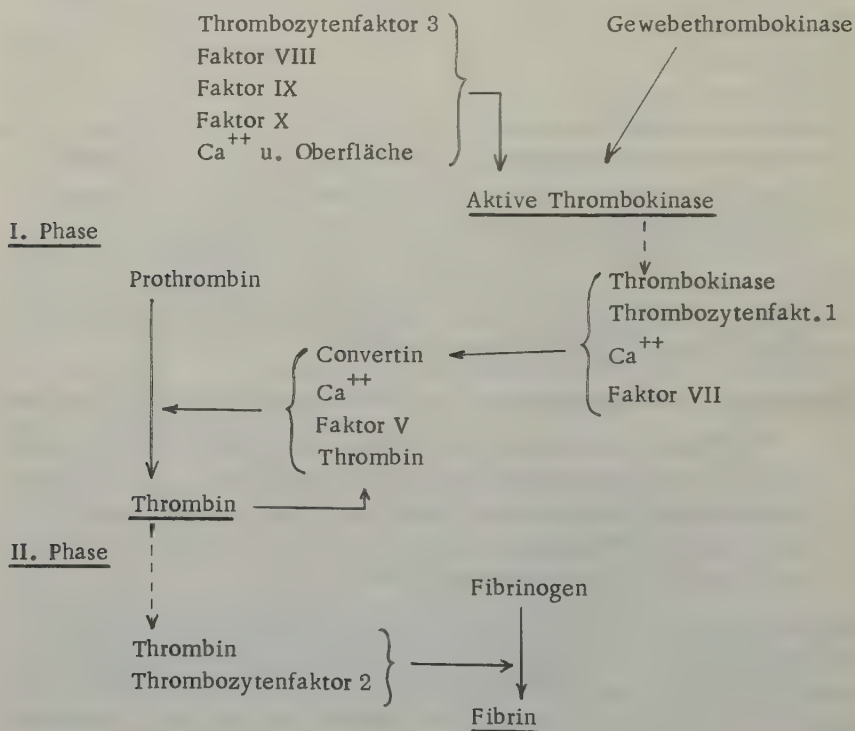
- I. Phase: Umwandlung von Prothrombin in Thrombin in Gegenwart von Kalzium und Thrombokinase.
- II. Phase: Das in der ersten Phase gebildete Thrombin verwandelt Fibrinogen in Fibrin.
- III. Phase: Retraktion des Gerinnsels.

Dieses Schema hat eine wesentliche Erweiterung gefunden, als man entdeckte, daß mit dem Beginn der I. Phase bereits ein sehr wesentlicher Abschnitt der Blutgerinnung abgelaufen war: die Aktivierung der Thrombokinase. Da hierbei eine ganze Reihe von Faktoren mitwirkt und als Reaktionsprodukt dabei aktive Thrombokinase entsteht, kann man das als eigene Phase bezeichnen. Um jedoch die klassische Einteilung nicht umändern zu müssen, wurde dieser Teil der Blutgerinnung als Vorphase bezeichnet.

In letzter Zeit erkannte man, daß mit der Retraktion des Gerinnsels der Prozeß noch keinesfalls abgeschlossen ist, sondern daß sich daran anschließend Vorgänge abspielen, die zum Ziel haben, einen Teil des gebildeten Fibrins wieder aufzulösen. Man konnte feststellen, daß dieser als Fibrinolyse bezeichnete Vorgang schon gleichzeitig mit der III. Phase einsetzt, weshalb ihn einige Autoren auch dieser Phase zuordnen, andere ihn als IV. Phase auffassen.

Vereinfacht wäre das Blutgerinnungsschema nach neueren Auffassungen (etwa Stand 1958) folgendermaßen zu verstehen:

Vorphase



A. Vorphase

Über die Zahl, der in der Vorphase der Blutgerinnung beteiligten Faktoren scheint heute weitgehend Klarheit zu herrschen, jedoch ist eine ganze Reihe von Einzelheiten noch durchaus ungeklärt. Im Folgenden soll kurz auf die einzelnen Faktoren eingegangen werden.

1. Oberfläche. Einer der wichtigsten Faktoren, der für das Flüssigbleiben des Blutes im Gefäßsystem verantwortlich ist, ist die Unbenetzbarkeit der Gefäßendothelien. Nach COPLEY (4) ist die Ursache dieser Unbenetzbarkeit ein nicht gelförmiges Fibrin, das als dünner endovasaler Film die Blutgefäße auskleidet. Dadurch wird die Adhärenz von Plasmabestandteilen (Thrombozyten) verringert, die Blutströmungsgeschwindigkeit erhöht und die Gefäßintegrität bewahrt. Wird an einer Stelle dieser Film zerstört, so können sich Thrombozyten niederschlagen, in Gegenwart von Kalzium zerfallen (visköse Metamorphose) und damit die Blutgerinnung in Gang bringen. Die Wirkung des Kontaktes mit einer benetzbaren Oberfläche ist aber nicht auf die Verletzung der Thrombozyten und damit Freisetzung der in ihnen enthaltenen Gerinnungsfaktoren beschränkt, sondern es werden dadurch auch Plasmafaktoren aktiviert (17).

2. Kalzium. Nach Ansicht der meisten Autoren sind Kalziumionen (Ca^{++}) neben benetzbaren Oberflächen zur Aktivierung der Thrombokinese in der Vorphase nötig, sowohl für den Zerfall der Thrombozyten, als auch für den weiteren Ablauf der Vorphase (5).

3. Thrombozytenfaktor 3. Der Thrombozytenfaktor 3 wird in den Thrombozyten gebildet und bei deren Zerfall freigesetzt.

4. Faktor VIII, IX, X. Bei diesen Faktoren handelt es sich um Plasmafaktoren. Faktor VIII wird auch als Antihaemophiles Globulin A (AHF), Faktor IX als Antihaemophiles Globulin B (Christmasfaktor) bezeichnet. Es ist noch wenig über diese Faktoren bekannt, außer der Tatsache, daß es bei einem Mangel zu den als Haemophilien bezeichneten Krankheiten kommt, wobei es fraglich ist, ob es sich dabei um ein Fehlen oder eine Blockade handelt (5).

5. Thrombokinese. Blutthrombokinese wird nicht, wie man ursprünglich annahm, von den Thrombozyten fertig gebildet, abgegeben, sondern sie entsteht erst durch das Zusammenwirken der unter 1 - 4 angeführten Faktoren (17, 25). Abgesehen von dieser Plasmathrombokinese enthalten fast alle Körperzellen gerinnungsaktive Substanzen, die man als Gewebethrombokinese

bezeichnet. Sie ist nach Freisetzung aus den Zellen sofort, d.h. ohne das Hinzutreten obengenannter Faktoren, aktiv. Besonders reich an Gewebethrombokinase sind die graue Substanz des Gehirns, die Lunge, die Plazenta und die Schilddrüse. WITTE und BRESSEL (25) konnten an Untersuchungen zeigen, daß auch die Blutgefäße eine erhebliche Thrombokinaseaktivität enthalten. Die Thrombokinase findet sich sowohl in der Gefäßintima als auch in den übrigen Wandschichten. Es genügt daher schon eine Läsion der Gefäßintima, um das Blut mit Gewebethrombokinase bedeutender Aktivität in Kontakt zu bringen. Eine Imbibition der Thrombokinase aus dem Blut konnte ausgeschlossen werden, da die Blutgefäßpräparate eine Fibrinolyse nicht zur Gerinnung brachten (Faktor VII fehlt!)

Ablauf der Vorphase: Die Reaktionskinetik der Vorphase ist noch weitgehend ungeklärt. Der wahrscheinlichste Ablauf der Vorphase dürfte mit OWREN (17) DEUTSCH (5) und GOOSSENS (10) etwa folgender sein: sofern nicht aktive Thrombokinase als Gewebethrombokinase aus den Zellen der Gefäßwand freigesetzt wird, entsteht sie als Plasmathrombokinase aus Thrombozytenfaktor 3, Faktor VIII, IX und X in Gegenwart von Ca. Die Reaktion wird durch Kontakt mit benetzbaren Oberflächen, wahrscheinlich infolge Freisetzen der Faktoren aus inaktiven Vorstufen, beschleunigt.

B. I. Phase

Die Faktoren, die den Ablauf der I. Phase regeln, sind folgende:

1. Thrombozytenfaktor 1. Dieser Faktor wird beim Zerfall der Thrombozyten aus diesen freigesetzt.

2. Faktor V (Proaccelerin). Nach OWREN wird Faktor V in der Leber gebildet. Dieser Faktor löst die schnelle Umwandlung von Prothrombin in Thrombin aus, jedoch nur in Gegenwart von Convertin.

3. Faktor VII, bzw. Convertin. Faktor VII (Proconvertin) und seine aktivierte Form, das Convertin, gehören ebenfalls zum Acceleratorensystem der I. Phase. Proconvertin wird wahrscheinlich ebenfalls in der Leber gebildet. Zusammen mit aktiver Thrombokinase in Gegenwart von Ca bildet es das Convertin, das zunächst eine geringe Menge Prothrombin in Thrombin verwandelt und auf diese Weise den autokatalytischen Vorgang der Thrombinbildung in Gang bringt (17, 6, 10).

4. Aktive Thrombokinase. Wie unter A 5 geschildert, entsteht aktive Thrombokinase entweder in der Vorphase der Blutgerinnung oder als Gewebe-

thrombokinasen durch Freisetzung aus Zellen. Sie bildet mit Faktor VII das Convertin, wobei nicht eindeutig geklärt ist, ob es sich hierbei um ein Reaktionsprodukt oder ein Gemisch beider Faktoren handelt.

5. Prothrombin. Mit Hilfe von Vitamin K wird Prothrombin in der Leber gebildet. Es ist die inaktive Vorstufe des eigentlichen Gerinnungsfermentes, des Thrombins. Durch das Zusammenwirken der unter 1 - 5 geschilderten Faktoren entsteht aus Prothrombin das Thrombin.

Ablauf der I. Phase: Nach OWREN (17) hat man sich den Ablauf der I. Phase folgendermaßen vorzustellen: Aktive Thrombokinasen, Thrombozytenfaktor 1 und Faktor VII ermöglichen in Gegenwart von Ca die Bildung von Convertin. Dieses ermöglicht die Umwandlung einer geringen Menge Prothrombin in Thrombin. Das so entstandene Thrombin bewirkt die Aktivierung von Faktor V, der accelerierend in den Vorgang eingreift. Jetzt erst kann mit Hilfe von Convertin und Accelerin in Gegenwart von Ca die zur Gerinnung nötige schnelle Umwandlung von Prothrombin in Thrombin stattfinden.

C. II. Phase

Als Faktoren sind beteiligt:

1. Thrombin. Es entsteht in der I. Phase und wirkt als proteolytisches Ferment.

2. Fibrinogen. Das Fibrinogen wird im RES der Leber gebildet. Der normale Gehalt des Blutes beträgt 300 - 500 mg% (7). Durch das Thrombin wird es fermentativ gespalten, wobei das Fibrin entsteht.

3. Thrombozytenfaktor 2 wirkt reaktionsbeschleunigend.

Ablauf der II. Phase: Nach DEUTSCH (7) werden die Fibrinogenmoleküle in Gegenwart von einem Thrombozytenfaktor durch Thrombin in Fibrin umgewandelt. Die Fibrinmoleküle lagern sich zu größeren Polymerisationsprodukten zusammen und bilden dadurch die Fibrinfasern. Die Thrombinmenge beeinflusst lediglich die Umwandlungsgeschwindigkeit, nicht die Menge des Reaktionsproduktes. Das überschüssige Thrombin wird sofort durch ein Antithrombin gebunden, in Metathrombin verwandelt und so unwirksam gemacht. Auf diese Weise wird einer Kettenreaktion, die über die lokalen Erfordernisse der Blutgerinnung hinausgehen würde, vorgebeugt.

D. III. und IV. Phase

Da die III. und IV. Phase der Blutgerinnung als Grundlage für die vorliegende Arbeit weniger von Bedeutung sind und speziell bei der IV. Phase das meiste noch ungeklärt ist, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

In der III. Phase setzt die Retraktion des Gerinnsels ein, d.h. mit Hilfe der Thrombozyten werden die flüssigen Bestandteile ausgepreßt und das Gerinnsel verdichtet sich dadurch. Gleichzeitig damit setzen Vorgänge ein, die eine Wiederauflösung des Gerinnsels zum Ziel haben, die sogenannte Fibrinolyse, die der IV. Phase der Blutgerinnung zugeordnet wird.

Zusammenfassung: Die für die Blutgerinnung notwendige aktivierte Thrombokinase entsteht entweder aus Thrombozytenfaktor 3 und den Plasmak Faktoren VIII, IX und X als Plasmathrombokinase, oder sie wird als aktive Gewebethrombokinase aus Zellen freigesetzt. (Vorphase) Thrombozytenfaktor 1 und Ca lassen aus Faktor VII und aktiver Thrombokinase Convertin entstehen, das langsam eine geringe Menge Prothrombin zu Thrombin umwandeln kann. Dieses Gemisch ermöglicht zusammen mit Faktor V in Gegenwart von Ca die schnelle Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (I. Phase). Thrombin wirkt als proteolytisches Ferment. Es bildet Fibrin aus Fibrinogen unter Mithilfe eines Thrombozytenfaktors 2 (II. Phase). Das so entstandene Fibringerinnsel retrahiert sich (III. Phase) und kann durch Fibrinolyse auch wieder mehr oder weniger aufgelöst werden (IV. Phase).

Blutgerinnung und Arteriosklerose

Viele Veröffentlichungen der letzten Zeit weisen darauf hin, daß möglicherweise zwischen Arteriosklerose, bzw. ihrer Entstehung, und dem Blutgerinnungssystem ein engerer Zusammenhang besteht, als bisher angenommen wurde.

WITTE (24) nimmt in diesem Zusammenhang als wichtige physiologische Funktion des Blutgerinnungssystems die Steuerung der Gefäßpermeabilität an. Er beobachtete die Wanderungsgeschwindigkeit markierter Plasmabestandteile durch die Gefäßwand und konnte damit nachweisen, daß eine verringerte Gerinnbarkeit des Blutes zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität führt. Es wäre nun durchaus denkbar, daß auch das Gegenteil möglich ist, daß nämlich eine Thrombophilie, eine gesteigerte Gerinnungsneigung,

zu einer Herabsetzung der Gefäßpermeabilität führt und damit, wie schon eingangs geschildert, Anlaß zu einer Hypoxydase der Gefäßwand wird. Es sei daran erinnert, daß rein physiologisch die Gerinnungstendenz nach Mahlzeiten, die reich an gesättigten Fettsäuren sind, zunimmt (8). Wird eine Hyperlipaemie durch ständige zu reichliche Fett- oder Kalorienzufuhr (23) oder andere Faktoren, seien es Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes) (1) oder Insuffizienz des Klärsystems (22) zum Dauerzustand, so treffen die zwei wesentlichen Faktoren zusammen, die heute als letztlich zur Entstehung der Arteriosklerose führend bezeichnet werden: Hypoxydotische Gefäßwandschädigung bei fortschreitender Ernährungsstörung (12, 14, 20, 22).

Eine besondere Bedeutung scheint in diesem Zusammenhang auch der Thrombose zuzukommen. Die Entstehung einer Thrombose an der nicht benetzbaren Oberfläche einer intakten Arterienintima ist nicht möglich (13, 22). Als klassische Trias der Thrombogenese gelten: 1. Gefäßwandläsion, 2. Strömungsverlangsamung, und 3. Änderung der plasmatischen Gerinnungsaktivität. Die Thrombose beginnt mit einem Klebenbleiben der Thrombozyten an der Gefäßwand. Dies ist jedoch nur möglich, wenn aus der unbenetzbaren Oberfläche der intakten Gefäßwand durch eine Wandläsion eine benetzbare geworden ist. Nach COPLEY(4) kleidet ein dünner endovasaler Film nicht gelförmigen Fibrins die Blutgefäße aus und verhindert das Haftenbleiben der Thrombozyten an der Gefäßwand. Vermutlich können sich sofort Thrombozyten niederschlagen, wenn dieser Film an einer Stelle defekt ist. Dasselbe kann durch eine Wandläsion anderer Genese entstehen. Wie WITTE und BRESSEL (25) nachweisen konnten, enthalten die Blutgefäße Thrombokinasen erheblicher Aktivität, sodaß bei einer Wandläsion das Blut mit aktiver Gewebethrombokinasen in Kontakt kommt, die ausreicht, die Gerinnung in Gang zu bringen. Nach KOLLER (13) kann hier allerdings auch ein anderer Weg zum gleichen Ergebnis führen. Er nimmt an, daß alle Gerinnungsfaktoren, die für die Einleitung der Gerinnung nötig sind, schon in aktiver Form im Blute vorliegen, mit Ausnahme von Faktor IX, daß dieser aber aktiviert wird, wenn er mit einer benetzbaren Oberfläche, d.h. lädierten Wandstelle, in Kontakt kommt. Auf diese Weise würde die Gerinnung nicht über die Gewebethrombokinasen sondern die aktivierte Plasmathrombokinasen in Gang kommen.

Ganz besonders DUGUID (9), wie auch SCHETTLER und BRÜCKEL (22) betonen, daß den Gefäßwandthromben bei der Entstehung der Arteriosklerose bisher viel zu wenig Bedeutung beigemessen worden ist. Bei der Ausbildung der Wandthromben kommt es meist nicht zu einer massiven Thrombosierung, sondern zu wiederholten Fibrinabscheidungen, die sich schalenartig aufein-

anderlagern. Diese Ablagerungen werden jedesmal von Endothel überzogen und so immer wieder in die Gefäßwand eingebaut. So stellt ein solcher Wandthrombus nach vollständiger Organisation eine fibröse Verdickung der Gefäßwand dar, in der jedoch das Fibrin elektronenoptisch nachgewiesen werden konnte (22). Damit ist aber wieder das Stadium erreicht, indem die Grenschichtdicke überschritten und die Permeabilität gestört wird, also der Boden für die Entwicklung der degenerativen Prozesse geschaffen ist, die zur Arteriosklerose führen. DUGUID insbesondere untermauert seine These mit folgenden Argumenten: Arterien sind elastische Röhren, die einem hohen, ständig pulsierenden Innendruck standhalten müssen. Während die Expansion bei jedem Pulsschlag durch den Blutdruck hervorgerufen wird, ist die anschließende Kontraktion eine Funktion der Gefäßwandelastizität. Fibröses Wachstum muß daher der Fähigkeit sich zusammenzuziehen entgegenwirken und je nach dem Blutdruck die Gefäßwand in einer mehr oder weniger dilatierten Stellung lassen. In diesem Falle müßte also eher die Tendenz zur Dilatation als zur Verengung bestehen. In 9 von 10 Fällen von Arteriosklerose findet man eine starke fibröse Verdickung der Intima mit Verfettung und Verkalkung, aber unter der verdickten Intima ist die Media zu einem dünnen Band ausgezogen, sodaß das Lumen wahrscheinlich weiter ist, als es in dem normalen Gefäß war. Andererseits findet man Fälle arteriosklerotisch veränderter Arterien, die fast bis zum völligen Verschuß verengt sind. Man hat aber auch gesehen, daß Arterien verdickt und gleichzeitig verengt werden können, einfach durch die Entstehung eines Thrombus in ihrem Lumen, und da das Produkt typisch ist für die Arteriosklerose, erhebt sich die Frage, wie viele Arteriosklerosefälle man generell als auf diese Weise entstanden ansehen kann. Wenn man daraufhin Fälle schwerer Aorten- und Coronarsklerose untersucht, kann man feststellen, daß arterielle Thromben viel häufiger sind als man gemeinhin annimmt. Man kann Thromben aller Art finden, von großen Fibrinklumpen, die fast das ganze Lumen ausfüllen, bis zu kleinen oberflächlichen Ablagerungen. DUGUID meint daher, daß in der Vergangenheit Fehler dadurch gemacht wurden, daß man Wandthromben übersah oder als arteriosklerotische Plaques deutete. Da die meisten von ihnen eine Verfettung durchmachten, nahmen sie den Charakter der Arteriosklerose an und es bestünde daher berechtigter Grund zu der Annahme, daß ein erheblicher Anteil an Veränderungen, die unter dieser Überschrift eingestuft wurden, tatsächlich Produkte von Thrombosen waren. DUGUID bezeichnet die Wandthrombosen als natürlichen und durchaus positiv zu wertenden Vorgang, durch den Gefäßwanderosionen repariert würden. Gefahr bestünde nur dann, wenn sich zu große Thromben bildeten und der Rahmen des Physiologischen dadurch gesprengt würde.

Ein großer Thrombus, der das Lumen verlegt, bzw. einengt, muß unweigerlich zur Strömungsverlangsamung und zur Wirbelbildung führen und erfüllt damit eine wesentliche Voraussetzung zum Fortschreiten des obturierenden Gefäßprozesses. Die Stagnation des Blutes führt jedoch auch zu einer größeren Konzentration der Gerinnungsfaktoren und einer randständigen Stellung der Thrombozyten (13). Der Grund für diese überschießende Thrombusbildung könnte einerseits in einer zu hohen Konzentration der Gerinnungsfaktoren zu suchen sein, andererseits aber auch in einer Insuffizienz des Antithrombinsystems, das ja dafür verantwortlich ist, daß die Gerinnung lokalisiert bleibt und nicht über das erforderliche Maß hinausgeht.

Wie eng verflochten die wechselseitigen Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Blutgerinnung sind geht aus den eben erwähnten Arbeiten von KOLLER und DUGUID hervor. Auch NOLTE-BILAUDELLE versuchte, das in neueren Untersuchungen an Blutgerinnungsfaktoren nachzuweisen (16, 18). NOLTE-BILAUDELLE untersuchte Faktor V, Faktor VII und Prothrombin bei venösen und arteriellen Verschlußkrankheiten und glaubte festzustellen, daß besonders die Werte von Faktor V erhöht waren. In einzelnen Fällen lagen auch die Werte von Faktor VII und Prothrombin über dem normalen Durchschnitt der von gesunden Vergleichspersonen ermittelten Werte, jedoch ergab sich hierbei keine Signifikanz. Ein sicherer Unterschied zwischen arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen bezüglich der Gerinnungsfunktion konnte nicht ermittelt werden.

Zusammenfassung: Mehrere Autoren (KOLLER (13), DUGUID (9), RATSCHOW (18), NOLTE-BILAUDELLE (16), u.a.) weisen auf enge Zusammenhänge zwischen Blutgerinnung und Arteriosklerose besonders in Form einer obturierenden Arteriopathie hin. Auch die Arbeiten von COPLEY (4) und WITTE (24) verdienen in diesem Zusammenhang besondere Beachtung. Nach KOLLER besteht die thrombosefördernde Wirkung einer Gefäßwandläsion darin, daß einerseits durch Aktivierung des plasmatischen Gerinnungsfaktors IX, andererseits durch Freisetzung von Gewebethrombokinasen die Thrombinbildung in Gang kommt und damit die Haftung der Thrombozyten an der lädierten Wandstelle bewirkt werden kann. Den Gefäßwandthrombosen ist nach der Meinung von DUGUID bisher zu wenig Beachtung bei der Entstehung der Arteriosklerose geschenkt worden. Er bezeichnet diesen Vorgang, in Grenzen gehalten, als physiologisch (Reparation von Gefäßwanderosionen). Schießt jedoch die Thrombusbildung über das Ziel hinaus, so kommt es nach der Organisation des Thrombus zu einer fibrösen Verdickung der Gefäßwand, die das Lumen beträchtlich einengen und zu Erscheinungsbildern führen kann,

die von dem, was wir als Arteriosklerose bezeichnen, nicht zu unterscheiden sind. - RATSCHOW und NOLTE-BILAUDELLE berichten über eine statistisch signifikante Steigerung des Faktor V bei obturierenden Angiopathien venöser und arterieller Art, wobei ein Unterschied zwischen beiden nicht gefunden werden konnte. -

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Problemstellung.

Es soll untersucht werden, ob bei Patienten mit klinisch manifesten, d.h. oszillographisch oder arteriographisch gesicherten Arterienobturationen eine Änderung der Gerinnungswert festzustellen ist. Damit verbunden wird ein Heparintoleranztest, mit dem geprüft werden soll, ob die Gerinnungsfaktoren dieser Patienten bei Heparinmengen, die bisher als gerinnungsphysiologisch unwirksam angesehen wurden, in irgendeiner Weise reagieren.

II. Versuchspersonen.

Die Untersuchungen wurden an drei Gruppen von Versuchsteilnehmern vorgenommen:

1. kranke Männer
2. "gesunde" Männer
3. Frauen.

Darunter ist Folgendes zu verstehen:

- ad 1. Die Gruppe der kranken Männer umfaßt Patienten mit klinisch manifesten Arterienobliterationen der unteren Extremitäten.
- ad 2. Die Gruppe der "gesunden" Männer umfaßt Patienten der Klinik, die weder zum Zeitpunkt der Untersuchung Obliterationen noch in der Anamnese Krankheiten aufweisen, die möglicherweise einen Einfluß auf die Blutgerinnungsfaktoren ausüben können.
- ad 3. Da bei Frauen im geschlechtsreifen Alter extrem selten zu Obliterationen führende Arterienerkrankungen auftreten, wurde zum Vergleich eine Gruppe "gesunder" Frauen den männlichen Versuchspersonen gegenübergestellt. Es handelt sich dabei um Frauen vor der Menopause; bezüglich "gesund" gilt das unter ad 2. Gesagte.

III. Experimentelle Methodik.

A. Blutabnahme

Aus der Cubitalvene werden 20 ml Zitratblut entnommen (4,0 Zitrat + 16,0 Blut). Sofort anschließend erfolgt durch dieselbe Kanüle die Injektion der Heparinlösung (5 mg Heparin gelöst in 5 ml aqua dest.). Nach 8 Minuten wird eine zweite gleich große Blutprobe entnommen. Das Blut kommt im Interesse größtmöglicher Objektivität chiffriert zur Untersuchung, wobei Kranke und Gesunde wahllos gemischt werden (Blindversuch). Zur Untersuchung wird das Blutplasma benötigt, das nach Zentrifugieren (8 Minuten bei 2500 U/min.) erhalten wird.

B. Blutsenkung

Von jeder Blutprobe wird die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) bestimmt.

C. Verwendete Reagenzien

m/40 - Kalziumchlorid	(Behringwerke)
Thromboplastinlösung "Roche"	(Hoffmann-La Roche)
Test - Thrombin (60 NIH/Amp.)	(Behringwerke)
Faktor - V - Reagens	(Behringwerke)
Faktor - VII - Reagens	(Behringwerke)
Heparinum Biochemicum	(Fisher Inc./USA)
Natrium-Zitrat (3,8 %, neutral)	

D. Bestimmung der Gerinnungsfaktoren

Die Gerinnungsversuche werden im Wasserbad bei konstant 37 Grad Celsius in Spezialröhrchen durchgeführt, in die das Plasma abpipettiert wird. Durch Rühren mit Platinösen wird der genaue Eintritt der Gerinnung deutlich sichtbar gemacht. Die Zeit von der Zugabe der Reagenzien bis zum Eintritt der Gerinnung wird mit der Stoppuhr gemessen. Für jede Untersuchung werden drei Versuche gemacht und die Werte gemittelt.

1. Rekalzifizierungszeit. Es werden je 0,2 ml des Plasmas in die Gerinnungsröhrchen pipettiert. Nach Vorwärmen im Wasserbad (3 min. bei 37 Grad C) werden 0,2 ml $\frac{m}{40}$ - Kalziumchlorid (ebenfalls vorgewärmt) zugesetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

Durch die Zugabe von Kalziumchlorid zum Plasma wird die Zitratwirkung aufgehoben und es werden die für die Gerinnung nötigen Ca-Ionen geliefert. Die Rekalzifizierungszeit ist keine differenzierte Probe, da sie praktisch von allen Gerinnungsfaktoren beeinflusst werden kann. Bis zu einem gewissen Grade ist sie allerdings ein Maß für die Thrombokinasaktivität des zu untersuchenden Plasmas.

2. Prothrombinzeit. Thromboplastinlösung wird im Verhältnis 1:1 mit $\frac{m}{40}$ CaCl_2 gemischt und 15 min. im Wasserbad vorgewärmt. Von diesem Gemisch werden 0,2 ml auf 0,1 ml Plasma pipettiert und die Gerinnungszeit gemessen.

Die Prothrombinzeit ist ein Maß für die Prothrombinaktivität. Auch diese Bestimmung ist jedoch noch von Faktor V und Faktor VII mitbeeinflusst.

3. Thrombinzeit. Eine Ampulle Test-Thrombin (60 NIH/Amp.) wird in 10 ml aqua bidest. aufgelöst und 15 - 20 min. stehen gelassen. Auf 0,2 ml Plasma wird 0,1 ml Thrombinlösung in die Röhrchen pipettiert und die Gerinnungszeit gemessen.

4. Faktor V - und Faktor VII - Bestimmung. Faktor V - (bzw. VII -) Reagens wird in 1 ml aqua bidest pro Ampulle aufgelöst. Das Plasma wird für diese beiden Untersuchungen im Verhältnis 1:20 (0,25 Plasma:4,75 Puffer) mit Veronalpuffer (pH 7,6) verdünnt. Zu 0,2 ml Plasmaverdünnung werden 0,2 ml Reagens in die Röhrchen pipettiert. Nach 25 sec. kommt 0,1 ml CaCl_2 dazu. Gestoppt wird die Zeit von der Zugabe des CaCl_2 bis zum Eintritt der Gerinnung.

Das Prinzip der Untersuchung beruht darauf, daß dem Plasma alle Gerinnungsfaktoren im Überschuß zugesetzt werden mit Ausnahme des zu untersuchenden. Dadurch kann dessen Aktivität direkt gemessen werden.

5. Fibrinogenbestimmung. 10 ml Zitratplasma werden im Reagensglas ca. 15 min. bei 37 Grad C vorgewärmt und dann mit 10 ml $\frac{m}{40}$ CaCl_2 versetzt. Es wird mit einem Glasstab so lange in der Lösung gerührt, bis sich das ausfallende Fibrin ganz auf diesen aufgewickelt hat. Der Glasstab mit dem Fibrin wird dreimal in jeweils frischem aqua bidest. je 15 min. gewässert und kommt anschließend zur Entwässerung 10 min. in Azeton und 2 min. in Aether. Das dadurch gehärtete Fibrin kann von dem Glasstab gestreift, im Thermostat getrocknet und dann gewogen werden. Nach Umrechnung von Zitratblut auf Normalblut wird der Fibrinogengehalt des Blutes in mg% ermit-

telt. Im Gegensatz zu den bei den anderen Faktoren gemessenen Aktivitäten kann mit dieser Methode das Fibrinogen gravimetrisch bestimmt werden. (Aus technischen Gründen wurden die Fibrinogenmessungen von der MTA Fri. Langen durchgeführt).

IV. Statistische Methodik. ⁺⁾

Für den Vergleich zwischen den Ergebnissen zweier verschiedener Gruppen von Versuchsteilnehmern wurde der WILCOXON-Test (van der WAERDEN) gewählt. Es waren für die Wahl dieses Testes folgende Gesichtspunkte ausschlaggebend:

1. Der geringe Umfang der jeweiligen Stichproben.
2. Nach Gabe von Heparin wurden bei den Frauen für die Rekalzifizierungszeit und die Thrombinzeit Meßwerte beobachtet, die wesentlich über 10 min. lagen und deren Bestimmung nicht mehr exakt möglich war. Um sie dennoch bei der statistischen Bewertung berücksichtigen zu können, blieb von vornherein keine andere Möglichkeit als einen Anordnungstest zu wählen.

Zur Durchführung des Tests werden die Mittelwerte (arithmetisches Mittel der Versuchsergebnisse) der beiden zu vergleichenden Stichproben ihrer Größe nach geordnet, unabhängig davon, zu welcher der beiden Stichproben die Werte jeweils gehören. In den Tabellen 1-4 sind diese Anordnungen (Rang-Ordnungen) wiedergegeben. In diesen Tabellen stehen je 2 zu vergleichende Meßreihen der Größe nach geordnet nebeneinander. Man bekommt daraus bereits ein ungefähres Bild, für welche der beiden Meßreihen zu erwarten ist, daß sie im Durchschnitt die kleineren Werte liefern wird.

⁺⁾ Die statistischen Berechnungen wurden von Herrn Liebrich, München, durchgeführt, dem an dieser Stelle besonders gedankt werden soll. -

V. Ergebnisse.

A. Vergleich zwischen kranken (K) und "gesunden" (G) Männern vor Gabe von Heparin (Tab. 1)

Lediglich bei den Meßwerten des Fibrinogens, bei denen die Prüfgröße $q(G) = 53$ für die Stichprobe der gesunden Männer eine Überschreitungswahrscheinlichkeit $p = 1,6\%$ besitzt, läßt sich die Aussage statistisch sichern, daß bei den gesunden Versuchsteilnehmern ein deutlich niedrigerer Fibrinogengehalt festzustellen ist (Abb. 4). Es ist zu vermuten, daß möglicherweise bei einem größeren Stichprobenumfang sich eine Verkürzung der Rekalzifizierungs- (Abb. 1) und Thrombinzeit (Abb. 2) bei den Kranken gegenüber den Gesunden statistisch hätte sichern lassen. Bezüglich Faktor V, VII und Prothrombinzeit ließ sich nichts Eindeutiges feststellen.

B. Vergleich zwischen kranken (K) und "gesunden" (G) Männern nach Gabe von Heparin (Tab. 2)

Für die Thrombinzeit (die Prüfgröße $q(K) = 43$ für die Stichprobe der kranken Männer besitzt eine Überschreitungswahrscheinlichkeit $p = 1,8\%$) kann es als statistisch gesichert gelten, daß sie nach Gabe von Heparin bei den kranken Männern gegenüber derjenigen der gesunden Männer verkürzt wird (Abb. 3). Ebenso findet sich bei den gesunden Männern ein signifikant niedrigerer Fibrinogengehalt als bei den kranken (Abb. 4). Eine schwache statistische Sicherung liegt für die Rekalzifizierungszeit vor, die ebenfalls bei den Kranken verkürzt ist (Abb. 1). Hier ist zu vermuten, daß sich dieser Unterschied bei einem größeren Stichprobenumfang hätte streng sichern lassen. Bei Faktor V, Faktor VII und Prothrombin ließ sich kein Unterschied feststellen.

C. Vergleich zwischen Frauen (F) und "gesunden" Männern (M) vor Gabe von Heparin (Tab. 3)

Die Ergebnisse dieses Tests entsprechen nicht den Erwartungen und sind widersprüchig. Eine eventuell festzustellende Verkürzung der Rekalzifizierungs- und Prothrombinzeit bei den Frauen gegenüber den gesunden Männern muß als fraglich bezeichnet werden. Ebenso wenig ist bei den anderen Meßergebnissen eine eindeutige statistische Aussage möglich.

D. Vergleich zwischen Frauen (F) und "gesunden" Männern (M) nach Gabe von Heparin (Tab. 4)

Bei der Thrombinzeit (Prüfgröße $q(M) = 44$ für die Stichprobe der Männer, Überschreitungswahrscheinlichkeit $p = 0,5\%$) kann es als gesichert gelten, daß die Werte der Männer deutlich niedriger liegen als die der Frauen (Abb. 3). Es muß allerdings dazu vermerkt werden, daß hier bei den Frauen 7 Werte auftreten, die nicht genau bestimmt werden konnten, da die Gerinnungszeit extrem lang war (größer als $10' = 600''$). Der Faktor V (Prüfgröße $q(M) = 10$ für die Stichprobe der Männer, Überschreitungswahrscheinlichkeit $p = 0,5\%$) hat ebenfalls bei den Männern deutlich niedrigere Werte als bei den Frauen (Abb. 2). Schwach gesichert scheint, daß auch der Faktor VII (Prüfgröße $q(M) = 17$, Überschreitungswahrscheinlichkeit $p = 3,7\%$) nach Gabe von Heparin bei den Männern niedrigere Werte liefert als bei den Frauen. Zu Faktor V und VII muß einschränkend gesagt werden, daß der geringe Stichprobenumfang strenggenommen keine statistische Sicherung zuläßt. Für Rekalkifizierungs- und Prothrombinzeit, sowie Fibrinogen lassen sich keine Unterschiede ermitteln.

E. Die Blutsenkung (Tab. 5)

Da für jeden Patienten nur jeweils eine Blutsenkung angesetzt wurde, ist eine statistische Berechnung der gefundenen Werte problematisch. Bei einer Gegenüberstellung in der Art wie sie für den Wilcoxon-Test durchgeführt wurde, ist jedoch deutlich ersichtlich, daß

1. beim Vergleich der Kranken mit den Gesunden die Kranken vor und nach Heparin die größeren Werte liefern,
2. beim Vergleich der Männer mit den Frauen die Frauen sowohl vor als auch nach Heparin eine größere Senkungsbeschleunigung aufweisen als die Männer.

T a b e l l e n

- Tabelle 1: Vergleich der "gesunden" Männer (G) mit den kranken Männern (K) vor Gabe von Heparin.
- Tabelle 2: Vergleich der "gesunden" Männer (G) mit den kranken Männern (K) nach Gabe von Heparin.
- Tabelle 3: Vergleich der Frauen (F) mit den "gesunden" Männern (M) vor Gabe von Heparin.
- Tabelle 4: Vergleich der Frauen (F) mit den "gesunden" Männern (M) nach Gabe von Heparin.
- Tabelle 5: Vergleich der Blutsenkung der "gesunden" Männer (G) mit der der kranken Männer (K) und der Blutsenkung der "gesunden" Männer (M) mit der der Frauen (F) jeweils vor und nach Gabe von Heparin.
- Tabelle 6: Zusammenstellung der Stichprobenumfänge, die den einzelnen Vergleichen zugrunde lagen.

K u r v e n

- Abbildung 1: Graphische Darstellung der für die Rekalzifizierungszeit ermittelten Werte.
- Abbildung 2: Graphische Darstellung der für Faktor V ermittelten Werte.
- Abbildung 3: Graphische Darstellung der für die Thrombinzeit ermittelten Werte.
- Abbildung 4: Graphische Darstellung der für das Fibrinogen ermittelten Werte.

Die Kurven geben an, wieviele der Versuchsteilnehmer (in Prozent des Stichprobenumfanges) jeweils in einem bestimmten Meßbereich lagen.

Rang

Rekalifizierungszeit

Prothrombinzeit

Thrombinzeit

Faktor V

Faktor VII

Fibrinogen

Rang	Rekalifizierungszeit		Prothrombinzeit		Thrombinzeit		Faktor V		Faktor VII		Fibrinogen	
	G	K	G	K	G	K	G	K	G	K	G	K
1	119,0		14,8		24,0		33,5		32,7		162,0	
2		134,3		15,8		24,3		34,2		34,0		235,0
3		149,3	16,0		24,3			34,5	36,0		235,0	
4		153,0		16,0		24,7				38,0	237,0	
5		159,7		17,0		24,7		35,0		38,2		240,0
6		168,7		17,0		25,0				38,2		
7	170,0		17,0		25,5		37,5		38,7		240,0	
8		174,7		17,0		25,7				39,5	245,0	250,0
9		176,3		17,0		26,0		39,0	40,0		253,0	
10	189,0			17,2		26,3		39,0		40,0	267,0	
11	207,7			17,2		26,3		39,0		41,5	275,0	
12	222,3			17,5		26,7		39,0		42,0		293,0
13	223,0			17,7		27,0		39,7		42,2		300,0
14	223,7		17,8		27,3				42,5			300,0
15	228,7		18,0		27,3		39,5		42,5			
16		229,3		18,0		27,3			43,0		300,0	
17			18,0		27,3				43,0			316,0
18	230,7			18,2		27,8			43,5	43,2	335,0	325,0
19		232,3	18,0		28,0		44,0		43,5		335,0	
20		236,3		18,2		28,3		44,0		44,0	339,0	338,0
21		241,3						44,2				
22	242,7		18,3		28,7		44,5		44,0	44,5		355,0
23		243,7	18,8		28,7				45,0		375,0	
24	249,3	245,7	19,0		29,0				46,0			400,0
25	253,3		19,7		29,7		45,5		46,0	46,0	387,0	450,0
26			19,8		30,2		46,0			47,5	470,0	512,0
27		257,3	20,0		30,8							
28	257,3			20,0		31,7		46,0	48,0			
29		260,0		21,0		32,3		51,5				
30	267,0		21,3		32,5		47,0	51,5		51,5		
31	269,0			21,5	33,3			49,2	60,0			
32		276,0		26,8	33,2							
33		285,0										
34	324,3				36,7							
35	329,0				38,7							
36	332,0				41,0							
37	475,0				47,3							

E a o e l l e 1

Rang	Rekalifizierungszeit G	Prothrombinzeit		Thrombinzeit		Faktor V		Faktor VII		Fibrinogen	
		G	K	G	K	G	K	G	K	G	K
1	135,0	15,0		23,2		32,0		32,0		187,0	
2	138,0	15,8		23,3		34,0		36,0		225,0	
3	147,0	16,0		25,7		36,7		37,5		237,0	
4	157,5	16,0		26,0		37,0		37,7		240,0	
5	172,0	16,2		26,7		37,0		38,7		245,0	
6	178,7	16,3		27,0		38,0		39,2		250,0	
7	192,0	17,0		28,0		39,0		39,5		250,0	
8	202,0	17,0		28,8		39,0		40,9		265,0	
9	204,3	17,2		29,0		39,2		41,5		300,0	
10	208,0	17,5		31,8		39,5		43,0		300,0	
11	210,0	17,7		32,7		40,2		44,0		345,0	
12	212,0	18,0		34,7		40,5		44,0		350,0	
13	215,0	18,0		34,8		40,5		44,0		350,0	
14	222,0	18,3		34,8		43,0		42,0		360,0	
15	227,3	19,0		35,0		44,2		46,0		362,0	
16	230,3	19,0		39,9		45,0		47,0		496,0	
17	235,0	19,7		40,3		46,0		47,5		425,0	
18	244,0	20,0		42,7		47,0		49,0		488,0	
19	260,0	20,3		40,5		48,0		52,5			
20	263,3	21,5		54,5							
21	265,0	21,5		57,7							
22	275,0	21,5		72,3							
23	309,0	20,0		99,7							
24	310,0	20,3		124,7							
25	320,0	21,5		196,0							
26	393,3										

12 a b e 1 1 e 2

Rang	Rekalifizierungszeit		Prothrombinzeit		Thrombinzeit	Faktor V	Faktor VII	Fibrinogen
	M	F	M	F	M	F	M	F
1	119,0	168,0	14,8		24,3	22,4	34,2	162,0
2				15,0	24,3		35,0	210,0
3	170,0	182,7		15,0	25,0		37,5	212,0
4		185,6	16,0	15,5	25,5	39,5	38,7	230,0
5		187,3		16,5	25,5		40,0	235,0
6	199,0		17,0	17,0	26,0	41,0	43,0	237,0
7		193,0		17,5	26,0		43,5	237,0
8		196,3	17,8	18,0	27,3	41,0	44,0	240,0
9	202,3				27,8	42,0		243,0
10		202,3			28,0	42,5	44,0	245,0
11	207,7	213,7	18,0		28,3	43,5	45,0	253,0
12		214,3	18,0		29,0	45,0	46,0	267,0
13		216,3	18,0		29,5	46,0		275,0
14		216,7	18,3		29,5	48,0	49,0	300,0
15		216,7	18,8		30,2	49,0	49,0	300,0
16	222,3			19,0	30,8	46,0	50,0	339,0
17	223,0		18,9		32,3	46,0	51,5	350,0
18	223,7		19,7		32,3	46,5	51,5	362,0
19	228,7		19,8		32,2	47,0	54,0	
20	230,7		20,0		32,7		60,0	
21		236,0		20,0	33,0			
22		240,7			33,0			
23	242,7	245,3	21,3		33,0			
24					33,0			
25	249,3				33,0			
26	253,3				33,5			
27	257,3				33,5			
28	267,0				33,5			
29	269,7				34,3			
30	269,7				35,5			
31		297,0			36,7			
32	324,3				38,7			
33	329,0				39,0			
34	332,3				41,0			
35	475,0				47,3			

Tabelle 3

Rang	Rekalifizierungszeit		Prothrombinzeit		Thrombinzeit	Faktor V	Faktor VII	Fibrinogen
	M	F	M	F	M	F	M	F
1	138,0		15,0		23,3	36,7	35,0	210,0
2	157,7		15,8		28,8	37,0		212,0
3		185,3		16,0	29,0	39,0		
4	192,0		16,2		31,8	40,2		
5		192,7		17,0	34,6	40,5		230,0
6	208,0		17,0		35,0	40,5		230,0
7		219,3		17,0		41,0	45,0	
8		221,3		18,0	36,0	42,0		
9	227,3		18,3		39,0	43,0		
10		229,7		18,5	40,3	44,2	47,0	
11	235,0		19,0		41,7		47,0	
12		235,3		18,5	42,7		49,0	
13	244,0		19,0			44,5		275,0
14		253,3		19,5	48,0	45,0	50,0	287,0
15		256,0		19,5	50,0	45,0	53,0	300,0
16		259,3		20,5	51,0	46,0	53,0	305,0
17	260,0		19,7		54,5	48,0	54,5	350,0
18		264,0		20,5	72,3			
19	265,0							
20	275,0							
21		286,0		20,5	99,7			
22	310,0				124,7			
23	320,0				196,0			
24		326,7						
25		336,0						
26		383,0						
27	393,3							
28		513,3						
29		600,0						

T a b e l l e 4

B l u t s e n k u n g

Rang	Vor Heparin			Nach Heparin			Vor Heparin			Nach Heparin		
	1.Std.			2.Std.			1.Std.			2.Std.		
	G	X	K	G	X	K	M	F	M	F	M	F
1	1			2			1		2		3	
2		1		2			1		2		3	
3	1			2			1		2		3	
4	1			3			1		2		3	
5	2			3			2		3		3	
6	2			3			2		3		3	
7			4	3			2		3		3	
8		2		3			2		3		3	
9		2		3			2		3		3	
10				3			2		3		3	
11				3			2		3		3	
12				3			2		3		3	
13				3			2		3		3	
14				3			2		3		3	
15				3			2		3		3	
16				3			2		3		3	
17				3			2		3		3	
18				3			2		3		3	
19				3			2		3		3	
20				3			2		3		3	
21				3			2		3		3	
22				3			2		3		3	
23				3			2		3		3	
24				3			2		3		3	
25				3			2		3		3	
26				3			2		3		3	
27				3			2		3		3	
28				3			2		3		3	
29				3			2		3		3	
30				3			2		3		3	
31				3			2		3		3	
32				3			2		3		3	

F a b e l l e 5

Stichprobenumfänge

	Gesunde Männer		Kranke Männer		Frauen	
	vor Heparin	nach Heparin	vor Heparin	nach Heparin	vor Heparin	nach Heparin
Rekalzifizierungszeit	19	13	18	13	16	16
Prothrombinzeit	14	8	18	13	9	9
Thrombinzeit	19	13	18	13	16	16
Faktor V	14	8	18	13	9	9
Faktor VII	14	8	18	13	9	9
Fibrinogen	12	7	17	12	9	9

Abb. 1

REKALZIFIZIERUNGSGEZEIT

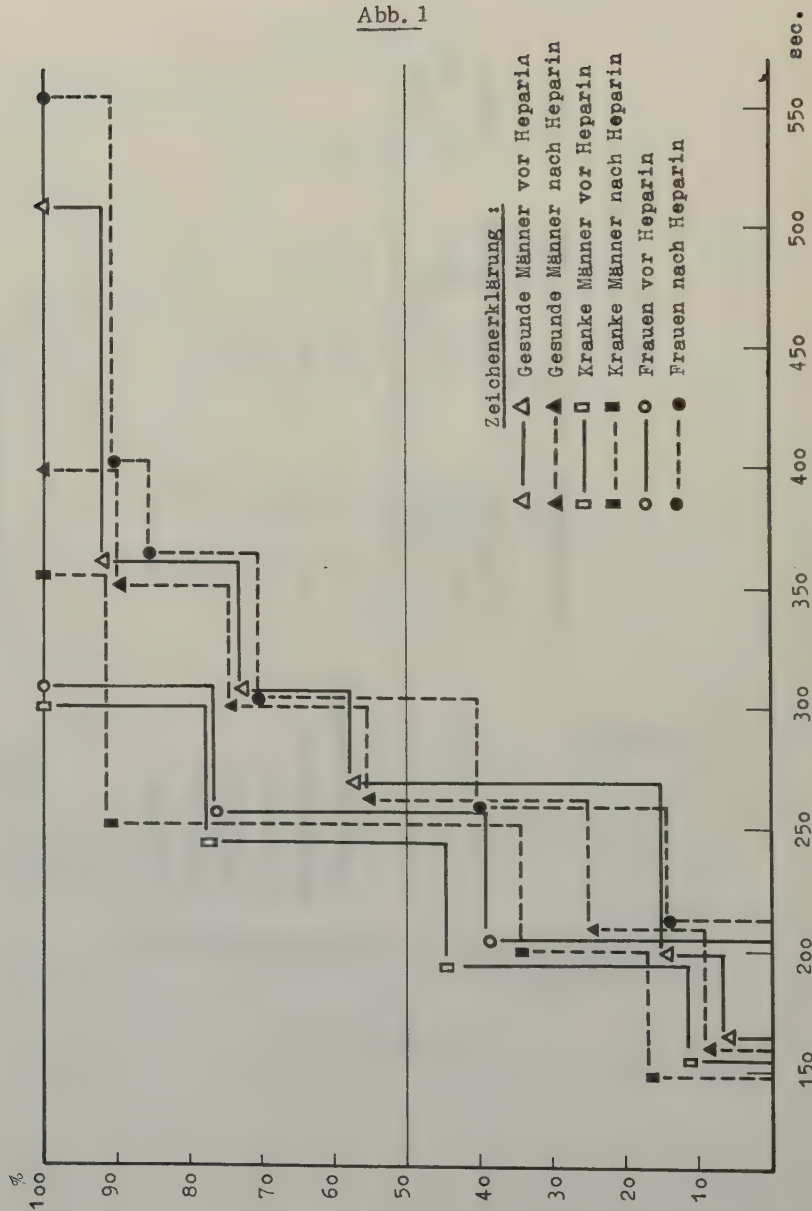


Abb. 2

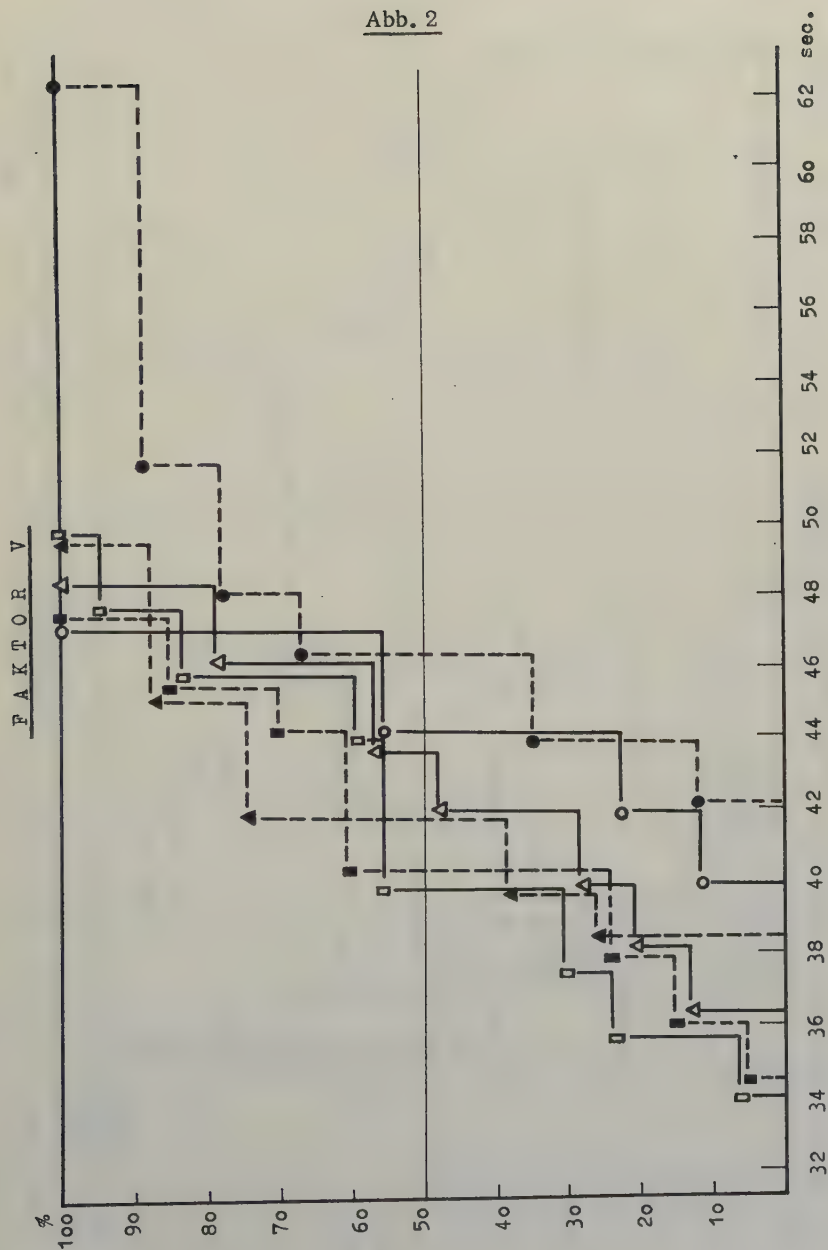


Abb. 3

THROMBINZEIT

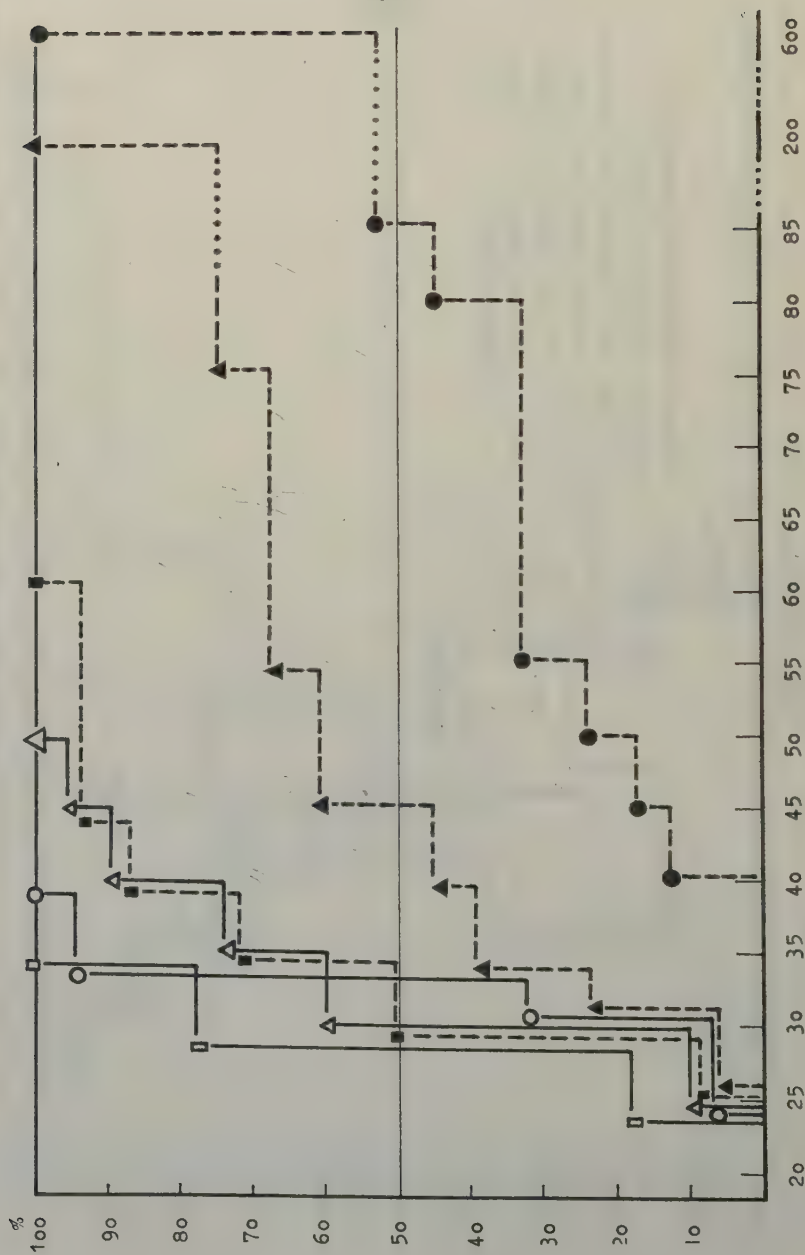
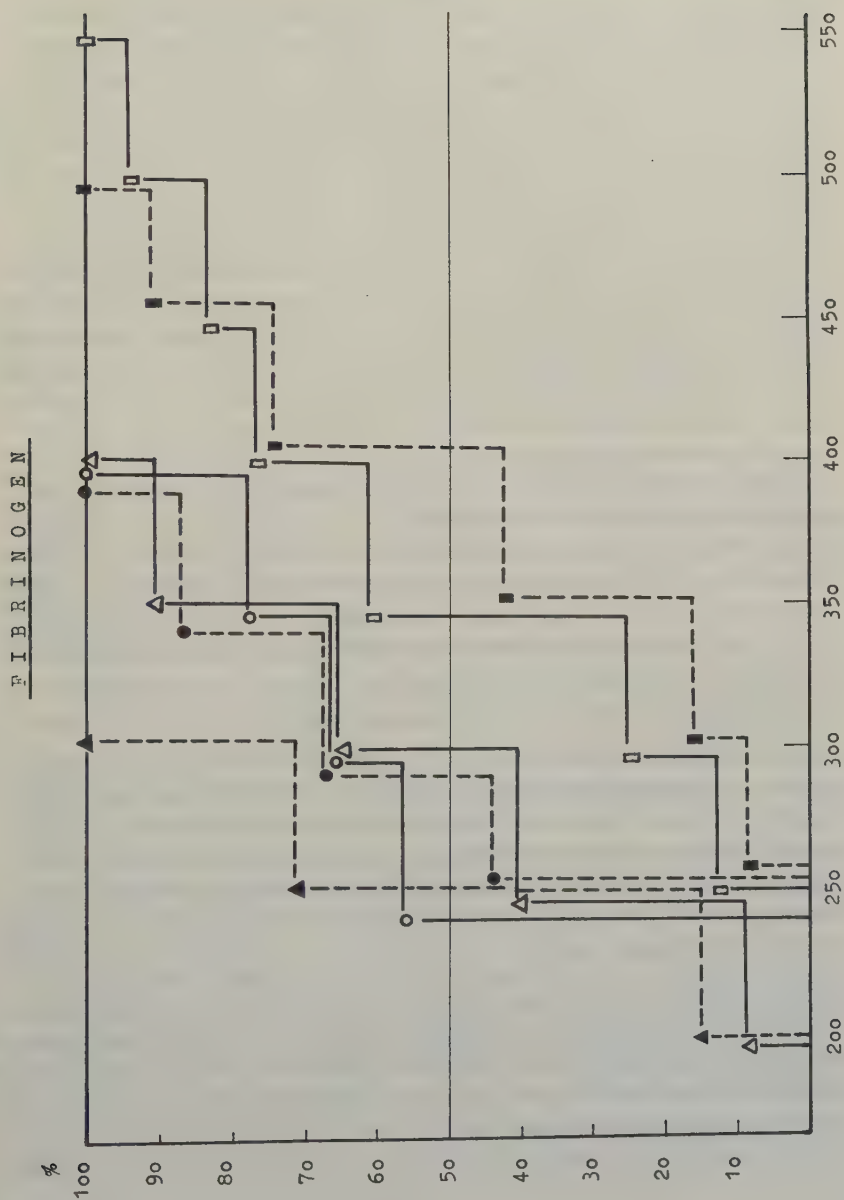


Abb. 4



Diskussion

Wir gingen aus von der Überlegung, daß Arterienerkrankungen - seien sie vom Typ der Endangitis obliterans oder der allgemeinen Arteriosklerose -, die so schwere Veränderungen mit sich bringen, wie Zerstörung der Gefäßwand und teilweisen oder kompletten Verschuß des Gefäßlumens, nicht ohne Einfluß auf das Gerinnungssystem des Blutes sein können. Die Untersuchungen von DUGUID und WITTE wiesen aber noch auf eine andere Möglichkeit hin. DUGUID (9) insbesondere betont, wie auch SCHETTLER und BRÜCKEL (22), daß den Gefäßwandthromben - mithin endovasalen Gerinnungsvorgängen - bei der Entstehung der Arteriosklerose bisher zu wenig Bedeutung beigegeben worden ist. WITTE (24) nimmt als wichtige physiologische Funktion des Blutgerinnungssystems die Steuerung der Gefäßpermeabilität an, die für eine normale Ernährung der Gefäßwand nötig ist. Wie schon erwähnt (s. S. 16) wäre es nach diesen Untersuchungen denkbar, daß bei Patienten mit obturierenden Arterienerkrankungen eine erhöhte Blutgerinnungsneigung zu einer so hochgradig verringerten Gefäßwandpermeabilität geführt hat, daß sich daraus irreversible hypoxidotische Gefäßwandschäden entwickelt haben, die letztlich über die bekannten Reaktionen zu einem vollständigen Verschuß des Lumens geführt haben. Ist diese Hypothese richtig, so müßte man charakteristische Veränderungen im System der Blutgerinnungsfaktoren feststellen können. An einem ähnlichen Patientenkreis wie dem unsrigen stellte NOLTE-BILAUDELLE (16) Untersuchungen an Faktor V, VII und Prothrombin an, wobei sie eine signifikante Erhöhung des Faktor V bei den Patienten mit arteriellen oder venösen Gefäßverschlüssen feststellte.

Wir beschränkten unsere Versuche nicht auf drei Faktoren, sondern dehnten sie auf Rekalzifizierungszeit, Thrombinzeit und Fibrinogenmessung (neben Faktor V, VII und Prothrombin) aus. Um eventuell auf feinere Abweichungen von der Norm, die bei der Erhebung des gewöhnlichen Gerinnungsstatus vielleicht ungeschwellig geblieben wären, herausfinden zu können - und damit u. U. ein spezifisches Kriterium -, führten wir außerdem einen Heparintoleranztest durch.

Zu den gefundenen Ergebnissen muß einschränkend gesagt werden, daß, wenn sie stellenweise auch recht eindrucksvoll zu sein scheinen und interessante Nebenergebnisse geliefert haben, doch die Stichprobenumfänge (s. Tab. 6) nicht bei allen Versuchsreihen groß genug waren, um statistisch einwandfrei verwertbares Material zu liefern.

Beim Vergleich der kranken mit den gesunden Männern konnte eindeutig gesichert werden, daß die Kranken einen wesentlich höheren Fibrinogengehalt aufweisen als die gesunden Vergleichspersonen. Diese Hyperinose dürfte ihren Ausdruck in der beschleunigten BKS finden, die deutlich über den Durchschnittswerten Gesunder liegt. Eine Verkürzung der Rekalzifizierungszeit und Thrombinzeit bei den Kranken gegenüber den Gesunden ist wahrscheinlich und müßte durch Vergrößerung des Stichprobenumfanges gesichert werden. Es konnte weiterhin festgestellt werden, daß sowohl bei den Kranken als auch bei den Gesunden nach Gabe von Heparin die Thrombinzeit deutlich verlängert ist, wobei die Kranken über eine wesentlich größere Heparintoleranz verfügen als die Gesunden. Für die anderen Faktoren ließ sich dieser Unterschied nicht ermitteln. Sollte sich bei Vergrößerung des Stichprobenumfanges ein ebensolcher Unterschied für die Rekalzifizierungszeit ergeben, der angedeutet vorhanden ist, so dürfte das wohl ebenfalls auf das Konto der Thrombinzeit gehen, die bei der Rekalzifizierungszeit mitenthalten ist.

Man kann also sagen, daß die kranken Versuchspersonen eine verkürzte Thrombinzeit und eine erhöhte Heparintoleranz bei der Thrombinzeitmessung aufweisen. Außerdem ist ihr Fibrinogengehalt deutlich erhöht. Im Gegensatz zu NOLTE-BILAUDELLE (16) konnten wir weder bei Faktor V und VII noch bei Prothrombin erwähnenswerte Unterschiede feststellen. Die Ergebnisse machen es auch nicht wahrscheinlich, daß sich hier bei Vergrößerung des Stichprobenumfanges grundsätzlich anderes ergeben hätte.

Der Vergleich mit den Frauen, der nur als Kontrolle gedacht war, lieferte einige interessante Ergebnisse, die zum Teil jedoch mit Skepsis betrachtet werden müssen. Während sich vor Gabe von Heparin keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Frauen und den gesunden Männern ergeben, zeigt sich nach Gabe von Heparin bei den Frauen eine statistisch gesicherte Steigerung aller Werte mit Ausnahme der von Faktor V und Fibrinogen. Die Kurven und Tabellen zeigen deutlich, daß die Frauen über die geringste Heparintoleranz der drei Stichproben verfügen, besonders bei der Thrombinzeit. Bei dieser traten 7 Werte auf, die außergewöhnlich lang waren und nicht exakt bestimmt werden konnten. Diese Werte müssen äußerst skeptisch angesehen werden und dürfen nicht zu Fehlschlüssen Anlaß geben. Eine Fortsetzung dieser Untersuchungen darf jedoch als aufschlußreich angesehen werden.

Es soll abschließend darauf hingewiesen werden, welch außerordentlich große Bedeutung hinsichtlich frühzeitiger Diagnose, Prophylaxe und schließlich auch Antikoagulantientherapie der Ausarbeitung eines Tests für die Praxis zu-

kommen würde, der es ermöglicht, die Disposition eines Menschen zu den o.a. Erkrankungen an einer charakteristischen Veränderung der Blutgerinnungsfaktoren oder der Heparintoleranz deutlich zu machen. Die vorliegende Arbeit sollte versuchen, einen Beitrag hierzu zu liefern. Die Ergebnisse scheinen das Augenmerk besonders auf die Thrombinzeit und die Heparintoleranz zu lenken, die vielleicht mit dem erhöhten Fibrinogengehalt und der beschleunigten BKS einen charakteristischen Symptomenkomplex ergeben könnten. Es erscheint aussichtsreich, diese Untersuchungen im größeren Rahmen fortzuführen. -

Zusammenfassung

Die Untersuchung der Blutgerinnungsfaktoren vor und nach Gabe von Heparin bei männlichen Patienten mit Arterienverschlüssen der unteren Extremitäten lieferte folgende Ergebnisse:

1. Die Kranken weisen einen wesentlich höheren Fibrinogengehalt im Blut auf als gesunde Vergleichspersonen.
2. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit liegt bei den Kranken deutlich über dem Durchschnittswert Gesunder.
3. Eine Verkürzung der Rekalzifizierungszeit und Thrombinzeit bei den Kranken gegenüber den Gesunden ist wahrscheinlich und müßte durch Vergrößerung des Stichprobenumfanges gesichert werden.
4. Sowohl bei den Kranken als auch bei den Gesunden wird die Thrombinzeit nach Gabe von Heparin deutlich verlängert.
5. Die Heparintoleranz der Kranken ist wesentlich größer als die der Gesunden.
6. Weder bei Prothrombin, noch bei Faktor V und VII sind Unterschiede zwischen der Stichprobe der kranken Männer und der der gesunden zu erkennen. Wir befinden uns hier im Gegensatz zu NOLTE-BILAUDELLE (16).

Der als Kontrolle durchgeführte Vergleich mit gesunden Frauen im geschlechtsreifen Alter ergab Folgendes:

1. Vor Gabe von Heparin lassen sich keine eindeutigen Unterschiede zu den Männern ermitteln.
2. Bei den Frauen findet sich nach Gabe von Heparin eine statistisch gesicherte Steigerung aller Werte mit Ausnahme der von Faktor V und Fibrinogen.
3. Die Frauen verfügen über die geringste Heparintoleranz der drei untersuchten Stichproben.

Es wurde auf die große praktische Bedeutung hingewiesen, die der Ausarbeitung eines Tests zukommen würde, der es ermöglicht, den Beginn der o.a. Erkrankungen oder die Disposition eines Menschen hierzu an einer charakteristischen Veränderung der Blutgerinnungsfaktoren und der Heparintoleranz deutlich zu machen.

Herrn Professor Dr. W. SEITZ bin ich für die
Übernahme des Referates zu besonderem Dank
verpflichtet.

Herrn Privatdozent Dr. N. GOOSSENS möchte
ich meinen herzlichsten Dank aussprechen.
Die Überlassung des Themas und seine ständige
Hilfsbereitschaft haben das Zustandekommen
dieser Arbeit ermöglicht.

Literaturverzeichnis

- | | | |
|-----------------------------------|--|--------------|
| 1. Büchner, F.: | Spezielle Pathologie
Urban & Schwarzenberg / 1956 | |
| 2. Büchner, F.: | Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956 | S. 127 - 138 |
| 3. Büngeler, W.: | Vorlesung über Allg. Pathologie
München / S.S. 1957 | |
| 4. Copley, A.L.: | VII. Congr. d. Soc. Int. d. Ematol.
Rom 1958 (Vortr i. Druck) | |
| 5. Deutsch, E.: | Die Blutgerinnungsfaktoren
F. Deuticke-Verlag / Wien 1955 | S. 7 - 62 |
| 6. Deutsch, E.: | Die Blutgerinnungsfaktoren
F. Deuticke-Verlag / Wien 1955 | S. 97 |
| 6a. Deutsch, E.: | Die Blutgerinnungsfaktoren
F. Deuticke-Verlag / Wien 1955 | S. 125 |
| 7. Deutsch, E.: | Die Blutgerinnungsfaktoren
F. Deuticke-Verlag / Wien 1955 | S. 133 |
| 8. Dock, W.: | Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956 | S. 5 - 16 |
| 9. Duguid, J.B.: | Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956 | S. 73 - 80 |
| 10. Goossens, N. und Gastpar, H.: | Antikoagulantienfibel
J.F. Lehmanns-Verlag München 1956 | S. 12 |
| 11. Hirsch, S.: | Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956 | S. 93 - 105 |
| 12. Hueck, W.: | Morphologische Pathologie
G. Thieme-Verlag / Leipzig 1955 | S. 517 |
| 13. Koller, F.: | Symposium über Arteriosklerose
Basel 1956 | S. 81 - 91 |

Lebenslauf

Ich wurde am 18.12.1935 als Sohn des Professor Dr. med. F. Gottschalk in Bischofswiesen bei Berchtesgaden geboren. Ich verlebte dort meine Kindheit, ging in Bischofswiesen in die Volksschule und anschließend in die Berchtesgadener Oberschule. Im Herbst 1949 kam ich an das Humanistische Gymnasium Internat Stein a.d. Traun, wo ich bis zum Abitur blieb. Dieses legte ich im Juni 1953 am Wilhelmsgymnasium in München ab und immatrikulierte mich im Herbst an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Hier blieb ich während der ganzen Zeit meines Studiums und legte im Frühjahr 1959 das ärztliche Staatsexamen ab. -

